

[文章编号] 1674-8115(2011)03-0368-05

· 综述 ·

microRNA 在肺癌诊断、治疗及预后判断中的作用

吴传勇，薛剑，娄加陶

(上海交通大学附属胸科医院检验科，上海 200030)

[摘要] 肺癌是全世界因肿瘤导致死亡的最主要原因。尽管肺癌发生的分子网络在蛋白和基因水平上已经部分得到阐明，但是其高死亡率仍没有明显改善。微小 RNAs(miRNAs)是一大类小的内源性非编码 RNAs，通过与靶 mRNA 3' 端非翻译区部分互补配对，在翻译后水平调节靶基因的表达。miRNAs 在肺脏的发育过程中发挥多种作用，其异常表达可能导致肺癌的发生。肺癌中 miRNAs 的异常表达模式，以及 miRNAs 在血清中的稳定存在，都使 miRNAs 有望成为新型的临床生物标记物用于肺癌的诊断和预后。miRNAs 还可以直接作为原癌基因或抑癌基因在肺癌发生和发展过程中起重要作用，调节具有致癌或抑癌功能的 miRNAs 可能成为肺癌治疗的新方法。该文就 miRNAs 在肺癌诊断、预后和治疗中的作用进行综述。

[关键词] 微小 RNA；肺癌；诊断；预后；治疗

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.03.029

[中国分类号] R734.2; Q522

[文献标志码] A

Roles of microRNA in diagnosis, therapy and prognosis of lung cancer

WU Chuan-yong, XUE Jian, LOU Jia-tao

(Department of Clinical Laboratory, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

[Abstract] Lung cancer is the leading cause of death from cancer worldwide. Although the molecular network of lung carcinogenesis has been partly known at the levels of genes and proteins, the high mortality is not markedly changed. microRNAs (miRNAs), a large class of short endogenous non-coding RNAs, act as post-transcriptional regulators for target gene expression by binding to partially complementary 3' untranslated regions of target mRNAs. miRNAs have multiple functions in lung development, and abnormal expression of miRNAs could lead to lung tumorigenesis. The different expression profiles of miRNAs in lung cancer, and the stability of miRNAs in serum, all together make them as new potentially clinical biomarkers for diagnosis and prognosis of lung cancer. Moreover, miRNAs play important roles in oncogenesis and development of lung cancer acting directly as oncogenes or tumor suppressor genes, regulating the expression of carcinogenic and tumor suppressive miRNAs as a new method in the treatment of lung cancer. This review focuses on the function of miRNAs in the diagnosis, prognosis and therapy of lung cancer.

[Key words] microRNAs；lung cancer；diagnosis；prognosis；therapy

随着发病率和病死率的不断增高，目前肺癌已经成为全世界范围内因肿瘤导致死亡的首要原因。虽然肺癌发生的分子网络在基因和蛋白水平上已经得到了部分阐明，基于遗传改变的个性化治疗在过去的 10 年中也取得了一定的进展^[1]，但是肺癌居高不下的 5 年病死率(80%~85%)却仍然没有得到明显的改善，早期缺乏有效的诊断工具和晚期缺乏有效的治疗手段是主要的两大原因^[2]。

微小 RNAs(microRNAs, miRNAs)是近年来发现的一大类内源性非编码单链小分子 RNAs，长度约

20~25 nt。在动物尤其是人体中，绝大多数 miRNAs 与靶 mRNAs 的 3' 端非翻译区(3' UTR)通过部分互补配对结合以抑制靶 mRNAs 翻译成蛋白质，在转录后水平调控靶基因的表达，进而在细胞、组织或个体水平上影响生物体的生长发育，并参与包括肿瘤在内的多种疾病过程^[3~4]。有研究^[5~6]显示：肺脏中的 miRNAs 表达模式从胎儿到成人、从正常到肺癌均发生改变，特定的 miRNAs 可能在肺脏的形成中发挥多重功能，而异常表达的 miRNAs 也可能诱导肺癌的发生。正常肺脏组织和肺癌组织中 miRNAs 表达的明显

[基金项目] 上海市自然科学基金(09ZR1429200)(Shanghai Natural Science Foundation, 09ZR1429200)。

[作者简介] 吴传勇(1981—)，男，技师，硕士；电子信箱：wey_9@sina.com。

[通信作者] 娄加陶，电子信箱：loujiatao@yahoo.com。

改变,使miRNAs有望成为新型的肺癌生物学标志物,不仅有助于肺癌的早期诊断,还可能用作肺癌治疗中全新的药物和靶标,也必将为我们在分子水平上深入理解肺癌的发生和发展开辟新的视野^[7-8]。

1 miRNAs与肺癌的诊断

1.1 组织miRNAs与肺癌的诊断

正常组织和肿瘤组织中miRNAs表达明显改变,且miRNAs在不同肿瘤中具有特定的表达模式,miRNAs在肿瘤中表达的这些特点为肺癌的诊断开辟了一条崭新途径,并且已经在包括肺癌在内的多种恶性肿瘤中得到证实^[9]。Yanaihara等^[10]通过对肺癌患者的肺癌组织与正常肺组织miRNAs表达谱的对比分析,发现有43种miRNAs表达存在差异,其中15种miRNAs在肺癌组织中表达上调。Ambion也证实:肺癌患者中3种miRNAs(miR-21、-189和-200b)表达上调,而6种miRNAs(miR-126、-30a、-143、-145、-188和-331)表达下调(<http://www.ambion.com/techlib/tn/121/4.html>)。

目前,肺癌的检测手段在区分非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)、肺腺癌和肺鳞癌时敏感性和特异性较差,而基于miRNAs的新型生物标记物的发现有望使之得到极大改善^[11]。有研究^[10,12]报道,NSCLC中miR-29a、-29b和-29c的表达下调,而let-7a-2和let-7f-1前体分别在肺腺癌和肺鳞癌中表达降低。Yanaihara等^[10]共发现6种miRNAs(miR-205、-99b、-203、-202、-102和-204-pre)在肺腺癌和肺鳞癌中的表达存在显著差异,其中miR-99b和-102在肺腺癌中的表达水平较高。Lebanony等^[13]进一步证实miR-205在区分肺鳞癌和肺腺癌时具有高度的敏感性(96%)和特异性(90%),可以作为肺鳞癌的高特异性生物标记物。Landi等^[14]的研究也表明,5种miRNAs组合(miR-25、-34c-5p、-191、-34a和let-7e)能够准确区分肺腺癌和肺鳞癌。

此外,由于肿瘤患者死亡大多数由于转移引起,鉴定转移中表达改变的生物标记物可以为抑制转移提供潜在靶标。Baffa等^[15]对配对的肺癌等原发肿瘤及与其相关的一个转移性淋巴结进行miRNAs微阵列分析后发现,一些转移性肿瘤的miRNAs标记(如miR-10b、-21、-30a/e、-125b、-141、-200b/c和-205)与肿瘤进展有较好的表征关系,表明在转移性癌基因靶标的鉴定中,miRNAs可能代表一种新的

诊断方法。

1.2 血清/血浆miRNAs与肺癌的诊断

miRNAs表达模式的差异不仅存在于肺癌组织和正常肺组织,也存在于肺癌患者和健康者的血清或血浆中。Mitchell等^[16]研究证实,miRNAs在血清或血浆中以非常稳定的形式存在,无论是高温、骤冷,还是强酸、强碱条件下都不会被降解,特别是能够抵抗RNA酶的降解,表明血清或血浆miRNAs可以作为足够稳定的生物标记物被加以应用。Chen等^[17]采用Solexa测序方法对健康人血清和NSCLC患者血清中的RNAs进行测序分析后发现,与健康人血清miRNAs表达谱明显不同,NSCLC患者血清中缺失28种正常人血清中存在的miRNAs,但是存在63种正常人血清中没有的miRNAs。此外,NSCLC患者的血清miRNAs表达谱明显不同于其血细胞miRNAs表达谱,有57种miRNAs分别存在于NSCLC患者的血清和血细胞中,有76种miRNAs仅存在于NSCLC患者的血清中,而健康人的血清和血细胞miRNAs表达谱基本相同。对于健康人血清和NSCLC患者血清中表达差别最大的miR-25和-223,Chen等^[17]还采用实时荧光定量RT-PCR验证了其在NSCLC患者血清中的高表达,证实miR-25和-223是NSCLC特异性血清miRNAs。尽管目前对于血清或血浆miRNAs与肺癌关系的研究尚处于起步阶段,但是血清或血浆miRNAs已经显示出有望成为肺癌早期诊断的新型无创性生物标记物的无限前景。

2 miRNAs与肺癌的治疗

2.1 作为抑癌基因或原癌基因的miRNAs与肺癌治疗

越来越多的研究表明,许多miRNAs可以直接作为抑癌基因或原癌基因在肺癌的发生和发展中发挥作用,这为基于miRNAs的调节以研究分子药物提供了可能。可以导入与抑癌性miRNAs具有相似作用的外源miRNAs模拟体,从而抑制肿瘤的生长甚至诱导肿瘤细胞的凋亡。如Fabbri等^[12]将miR-29的模拟体导入小鼠肺癌模型体内后,可以减少该小鼠发生肺癌的倾向;Kumar等^[23]利用外源导入人工合成的let-7,在建立的小鼠NSCLC模型中抑制肿瘤的生长。也可以采用反义寡核苷酸技术构建致癌性miRNAs的外源抑制体,从而抑制致癌性miRNAs的表达。如Matsubara等^[24]构建反义miRNAs并用以转染A549细胞,以研究其对细胞生长的抑制情况,发现经转染miR-21、-16和-181a反义寡核苷酸的A549细胞生长都受到了抑制;Fei等^[25]利用特异性反义寡核苷酸抑制miR-21的表达,从而抑制肺癌细胞的增殖。

酸抑制 miR-17-5p 和 -20a 的表达,引起转染后肺癌细胞的凋亡。

2.2 调控原癌基因或抑癌基因表达的miRNAs与肺癌治疗

miRNAs不但可以直接发挥原癌基因或抑癌基因的作用,而且还可以调控其他原癌基因或抑癌基因的表达^[26]。Garofalo 等^[27]在 NSCLC 的研究中证实,miR-221 和 -222 的表达水平在 TNF 相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 抵抗的 NSCLC 细胞中升高。经实验证明,miR-221 和 -222 通过靶向作用于 p27 (Kip1) mRNA 的 3' UTR 以干扰 TRAIL 信号,从而破坏 TRAIL 依赖性的细胞凋亡,有望成为 TRAIL 抵抗性 NSCLC 的治疗靶标。Du 等^[28]发现 miR-93、-98 和 -197 的外源性过表达可抑制 Fus1 蛋白表达,继而导致 SCLC 中肿瘤抑制基因功能丧失或衰减。Ebi 等^[29]也发现,在 Rb 失活的 SCLC 中,γ-H2AX 反映持续的 DNA 损伤,miR-17-92 的过表达则可诱导 γ-H2AX 产生,继而导致遗传不稳定性。

2.3 miRNAs与肺癌的放疗

放疗是目前肺癌治疗的常用方法之一,但是放射线对基因表达改变的机制尚不明确。miRNAs 的突变和异常表达可能会影响 miRNAs 的正常功能,从而导致其靶基因的表达异常。如果该靶基因与肿瘤细胞对放疗的反应程度有关,将使放射线对基因表达改变的机制得到阐明,进一步促进放疗在肺癌治疗中的应用。Weidhaas 等^[30]发现,放疗前后多种肺癌细胞的 let-7 家族表达均发生显著变化,过表达的 let-7a 和 let-7b 增强肺癌细胞对辐射的敏感性,促进放射诱导的细胞凋亡,而 let-7g 则与 let-7a 和 let-7b 的作用相反。Shin 等^[31]在分析电离辐射后 A549 细胞中 miRNAs 表达变化后证实,A549 细胞接受 20 Gy 和 40 Gy 放射后,miRNAs 分别有 4 种和 10 种改变,并且这些变化的 miRNAs 与放射引起的细胞凋亡、细胞周期调控等有关。

2.4 miRNAs与基于 EGFR-TKI 的靶向治疗

2007 年 Bertino 等^[32]提出了“miRNAs 的药物基因组学”的概念,指出通过研究 miRNAs 及 miRNAs 的突变如何干扰 miRNAs 的正常功能,进而改变患者对药物的反应程度,最终可找出某些特定的 miRNAs 用以指导患者的个性化用药。大量研究^[33]已经表明,表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 过度表达和(或)激活与 NSCLC 患者生存期短及预后差及放化疗敏感性下降密切相关。鉴于

EGFR 在肺癌中重要的调控作用,EGFR 与 miRNAs 之间的关系已经成为肺癌研究的一大热点。Weiss 等^[34]发现,在 NSCLC 细胞中 miR-128b 与 EGFR 的 3' UTR 结合直接调节 EGFR 的表达,其中 miR-128b 杂合子缺失的肺癌细胞对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 非常敏感,而 miR-128b 杂合子未缺失的肺癌细胞对 EGFR-TKI 敏感性不强。在 NSCLC 患者组织标本中,经 EGFR-TKI 治疗后,miR-128b 杂合子缺失的肺癌患者的中位生存期明显高于 miR-128b 杂合子未缺失者。Cho 等^[35]还在 EGFR 突变更为频繁的不吸烟 NSCLC 患者中,发现 6 个 miRNAs (miR-21、miR-126 *、miR-145、miR-182、miR-183 和 miR-210) 表达异常,其中 miR-145 功能恢复在 EGFR 突变的 NSCLC 中能够抑制肿瘤细胞的生长。Seike 等^[36]也在不吸烟的 NSCLC 患者中发现 miR-21 和 -138 异常表达,其中 miR-21 表达的改变在 EGFR 突变的病例中更为明显,而 miR-21 的反义抑制体不仅可以增强 EGFR 突变的不吸烟 NSCLC 患者的 EGFR-TKI 诱导的细胞凋亡,自身还可以诱导无 EGFR 突变的不吸烟 NSCLC 患者的细胞凋亡。因此,鉴别癌基因的 miRNAs 调节因子,对于鉴定诊断性的生物标记物和潜在的治疗靶标,从而完善靶向治疗的选择和全面开展具有深远意义。

3 miRNAs与肺癌的预后

特定的 miRNAs 表达模式与肿瘤的预后相关,因此 miRNAs 还可能有助于肺癌的预后判断。Takamizawa 等^[18]基于 let-7 的表达水平,将 143 例经外科手术切除的 NSCLC 患者分为两组,其中 let-7 表达降低的患者术后存活时间明显缩短,并且与患者所处的病期无关。Yanaihara 等^[10]对 104 例 NSCLC 术后患者进行研究后发现,有 8 种 miRNAs 与肺腺癌患者的预后相关,miR-155、-17-3p、-106a、-93 和 -21 高表达以及 let-7a-2、let-7b 和 miR-145 低表达的肺腺癌患者预后明显较差,特别是高表达 miR-155 和低表达 let-7a-2 与肺腺癌患者的预后差、生存率低尤为密切。Yu 等^[19]在利用实时荧光定量 RT-PCR 检测 112 例 NSCLC 患者的基础上,通过 Cox 模型和风险评分分析证实 miR-137、-372、-182、-221 和 let-7a 等 5 个 miRNAs 与 NSCLC 患者术后的存活和复发密切相关,可以作为 NSCLC 患者治疗效果的独立预测因子,其中 miR-221 和 let-7a 具有保护作用,miR-137、-372 和 -182 则具有负面影响。Hu 等^[20]最近研究报道,

基于 Solexa 测序方法在血清中检测出的 4 种 miRNAs 组合 (miR-486、-30d、-1 和 -499) 能够准确预测 I 至 IIIa 期 NSCLC 患者的预后。

单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 广泛存在于基因组研究中, 基于 SNPs 的 miRNAs 研究近年来也逐渐成为热点。Hu 等^[21] 研究发现, miR-196a2 中 SNP (rs11614913) 与 NSCLC 患者的生存期相关, 带有 miR-196a2 rs11614913 CC 位点的患者中位生存期明显短于 TT/TC 患者, 而带有 miR-196a2 rs11614913 CC 位点和 TT 位点的患者病死率显著高于其他基因型患者。经实验证实, miR-196a2 rs11614913 影响成熟 miR-196a2-3p 与其靶 mRNA 的结合, 可能是 NSCLC 的预后生物标记物。mRNA 3' UTR 的 SNP 往往也会影响其与 miRNAs 之间的结合, 从而增加或减少罹患肺癌的危险性。Chin 等^[22] 证实, 位于 KRAS 3' UTR 与 miRNAs 互补区的 LCS6 SNP 与中度吸烟者罹患 NSCLC 的风险增加显著相关。由于 miRNAs 序列的改变可以影响肺癌的发生及对药物治疗的反应, 所以 SNPs 被认为是实现肺癌个体化治疗理念的关键之一, 对于 miRNAs SNPs 的进一步鉴定将为癌症治疗干预的研究开辟新途径。

4 结语

自从 miRNAs 作为一类重要的调控分子被发现以来, 其相关研究取得了巨大进展。近年来, 随着 miRNAs 微阵列、实时荧光定量 RT-PCR、SNP 分析和 Northern blot 等各种技术平台的不断发展, miRNAs 表达的检测日益精确可靠, 为肺癌的早期诊断开辟了新途径, 也为肺癌的发生和发展机制研究以及相关生物治疗策略的开发提供了新视角。尽管 miRNAs 的生物学意义已日渐清晰, 但是目前对肺癌中 miRNAs 的表达调节和发挥作用的具体机制了解甚少, 因此, 开发基于 miRNAs 的诊断和治疗手段尚有一些问题亟待解决。

miRNAs 的调控作用十分复杂, 单个 miRNAs 可以同时调控两个或者两个以上的靶基因, 而多个 miRNAs 也可以同时调控一个靶基因, 而且这些调控均具有一定的特异性, 因此, 研究清楚特定 miRNAs 在特定环境下调控的靶基因, 将有助于今后全面研究 mRNAs 的功能及构建 mRNAs 的调控网络。miRNAs 表达谱的研究显示了其应用于疾病分类和预后监测的潜在价值和前景, 但此类新方法最终应用于临床中的优越性和局限性尚有待证实, 如血清或血浆

miRNAs 有望作为肺癌早期诊断的无创性生物标记物, 但在无法超越现有的肺癌诊断方法之前, 还应对其进行深入评估。针对 miRNAs 的作用机理开发肺癌特异性的治疗药物, 在一些研究实验中显示了令人鼓舞的效果, 如针对具有原癌基因作用的 miRNAs, 利用 2'-O-甲基修饰的 RNAs 作为反义核苷酸抑制该 miRNAs 的功能^[37], 而对于起抑癌基因作用的 miRNAs 采用重新表达这些下调的 miRNAs 基因的治疗策略^[38], 但运送、稳定性及安全性等阻碍反义药物或 siRNAs 药物发展进程的一系列难题, 仍然需要大量的临床前和临床试验予以解决。

总之, miRNAs 研究的快速进展, 将大大有助于增强对肺癌发生和发展机制的了解, 提高对现有肺癌诊断和治疗方法的改进, 也证明了其在肺癌的诊断、预后和治疗中所具有的巨大潜力和非凡潜能。因此, miRNAs 作为一类新型的肺癌生物标记物, 在肺癌发生和发展中的作用以及在诊断、预后和治疗中应用也将成为今后的研究热点。

[参考文献]

- [1] Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 359(13): 1367–1380.
- [2] Wang QZ, Xu W, Habib N, et al. Potential uses of microRNA in lung cancer diagnosis, prognosis, and therapy [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2009, 9(4): 572–594.
- [3] Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation [J]. Science, 2007, 318(5858): 1931–1934.
- [4] Lin PY, Yu SL, Yang PC. MicroRNA in lung cancer [J]. Br J Cancer, 2010, 103(8): 1144–1148.
- [5] Lu Y, Okubo T, Rawlins E, et al. Epithelial progenitor cells of the embryonic lung and the role of microRNAs in their proliferation [J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5(3): 300–304.
- [6] Johnson CD, Esquela-Kerscher A, Stefani G, et al. The let-7 microRNA represses cell proliferation pathways in human cells [J]. Cancer Res, 2007, 67(16): 7713–7722.
- [7] Zhang B, Pan X, Cobb GP, et al. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors [J]. Dev Biol, 2007, 302(1): 1–12.
- [8] Raponi M, Dossey L, Jatkoe T, et al. MicroRNA classifiers for predicting prognosis of squamous cell lung cancer [J]. Cancer Res, 2009, 69(14): 5776–83.
- [9] Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers [J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(11): 857–866.
- [10] Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis [J]. Cancer Cell, 2006, 9(3): 189–198.
- [11] Stang A, Pohlabeln H, Müller KM, et al. Diagnostic agreement in the histopathological evaluation of lung cancer tissue in a population-based case-control study [J]. Lung Cancer, 2006, 52(1): 29–

36.

- [12] Fabbri M, Garzon R, Cimmino A, et al. MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104 (40): 15805–15810.
- [13] Lebانون D, Benjamin H, Gilad S, et al. Diagnostic assay based on hsa-miR-205 expression distinguishes squamous from nonsquamous non-small cell lung carcinoma [J]. Journal of Clinical Oncology, 2009, 27(12): 2030–2037.
- [14] Landi MT, Zhao Y, Rotunno M, et al. MicroRNA expression differentiates histology and predicts survival of lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(2): 430–441.
- [15] Baffa R, Fassan M, Volinia S, et al. MicroRNA expression profiling of human metastatic cancers identifies cancer gene targets [J]. J Pathol, 2009, 219(2): 214–221.
- [16] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(30): 10513–10518.
- [17] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases [J]. Cell Res, 2008, 18(10): 997–1006.
- [18] Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, et al. Reduced Expression of the let-7 MicroRNAs in Human Lung Cancers in Association with Shortened Postoperative Survival [J]. Cancer Res, 2004, 64 (11): 3753–3756.
- [19] Yu SL, Chen HY, Chang GC, et al. MicroRNA signature predicts survival and relapse in lung cancer [J]. Cancer Cell, 2008, 13 (1): 48–57.
- [20] Hu Z, Chen X, Zhao Y, et al. Serum microRNA signatures identified in a genome-wide serum microRNA expression profiling predict survival of non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (10): 1721–1726.
- [21] Hu Z, Chen J, Tian T, et al. Genetic variants of miRNA sequences and nonsmall cell lung cancer survival [J]. J Clin Invest, 2008, 118(7): 2600–2608.
- [22] Chin LJ, Ratner E, Leng S, et al. A SNP in a let-7 microRNA complementary site in the KRAS 3' untranslated region increases non-small cell lung cancer risk [J]. Cancer Res, 2008, 68 (20): 8535–8540.
- [23] Kumar MS, Erkeland SJ, Pester RE, et al. Suppression of non-small cell lung tumor development by the let-7 microRNA family [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(10): 3903–3908.
- [24] Matsubara H, Takeuchi T, Nishikawa E, et al. Apoptosis induction by antisense oligonucleotides against miR-17-5p and miR-20a in lung cancers overexpressing miR-17-92 [J]. Oncogene, 2007, 26 (41): 6099–6105.
- [25] Fei J, Lan F, Guo M, et al. Inhibitory effects of anti-miRNA oligonucleotides (AMOs) on A549 cell growth [J]. J Drug Target, 2008, 16(9): 688–693.
- [26] Volinia S, Calin GA, Liu CG, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(7): 2257–2261.
- [27] Garofalo M, Quintavalle C, Di Leva G, et al. MicroRNA signatures of TRAIL resistance in human non-small cell lung cancer [J]. Oncogene, 2008, 27(27): 3845–3855.
- [28] Du L, Schageman JJ, Subauste MC, et al. miR-93, miR-98, and miR-197 regulate expression of tumor suppressor gene FUS1 [J]. Mol Cancer Res, 2009, 7(8): 1234–1243.
- [29] Ebti H, Sato T, Sugito N, et al. Counterbalance between Rb inactivation and miR-17-92 overexpression in reactive oxygen species and DNA damage induction in lung cancers [J]. Oncogene, 2009, 28 (38): 3371–3379.
- [30] Weidhaas JB, Babar I, Nallur SM, et al. MicroRNAs as potential agents to alter resistance to cytotoxic anticancer therapy [J]. Cancer Research, 2007, 67(23): 11111–11116.
- [31] Shin S, Cha HJ, Lee EM, et al. Alteration of miRNA profiles by ionizing radiation in A549 human non-small cell lung cancer cells [J]. Int J Oncol, 2009, 35(1): 81–86.
- [32] Bertino JR, Banerjee D, Mishra PJ. Pharmacogenomics of microRNA: a miRSNP towards individualized therapy [J]. Pharmacogenomics, 2007, 8(12): 1625–1627.
- [33] Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 958–67.
- [34] Weiss GJ, Bemis LT, Nakajima E, et al. EGFR regulation by microRNA in lung cancer: correlation with clinical response and survival to gefitinib and EGFR expression in cell lines [J]. Ann Oncol, 2008, 19(6): 1053–1059.
- [35] Cho WC, Chow AS, Au JS. Restoration of tumor suppressor hsa-miR-145 inhibits cancer cell growth in lung adenocarcinoma patients with epidermal growth factor receptor mutation [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(12): 2197–2206.
- [36] Seike M, Goto A, Okano T, et al. miR-21 is an EGFR-regulated anti-apoptotic factor in lung cancer in never-smokers [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(29): 12085–12090.
- [37] Krutzfeldt J, Kuwajima S, Braich R, et al. Specificity, duplex degradation and subcellular localization of antagonists [J]. Nucleic Acids Res, 2007, 35(9): 2885–2892.
- [38] Du L, Pertsemidis A. microRNAs and lung cancer: tumors and 22-mers [J]. Cancer Metastasis Rev, 2010, 29(1): 109–122.

[收稿日期] 2010-10-14

[本文编辑] 周珠凤